



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



FAITES LE POINT

Ocytocine, douleur et émotions

Oxytocin, pain and emotions

Stéphanie Goyon, Alexandre Charlet*

Centre national de la recherche scientifique, UPR3212 institut des neurosciences cellulaires et intégratives, 5, rue Blaise-Pascal, 67000 Strasbourg, France

Reçu le 7 septembre 2018 ; accepté le 12 octobre 2018

MOTS CLÉS

Ocytocine ;
Circuits neuronaux ;
Émotions ;
Douleur

Résumé L'ocytocine a longtemps été associée au comportement maternel avec son implication dans l'accouchement, l'allaitement ou encore l'attachement mère-enfant. Or, de nombreuses études montrent aujourd'hui que l'ocytocine joue un rôle majeur dans le contrôle de nombreuses autres fonctions physiologiques, allant des comportements sexuels complexes qui lui valent souvent le surnom de « molécule de l'amour », jusqu'à la régulation complexe des émotions. Sont concernées les émotions à valence positive, initiées par la confiance en soi ou les interactions sociales, ainsi que les émotions à valence négative, comme la peur ou, bien sûr, la douleur. Pourtant, si l'on connaît à présent assez bien les effets de l'ocytocine, et que l'on commence à comprendre les circuits cellulaires à leur origine, la majorité des études sont menées chez le rongeur, avec des inconnues majeures persistantes chez l'homme. Ainsi, nous présenterons, au cours de cette revue non exhaustive, les effets régulateurs de l'ocytocine sur les émotions et tenterons d'y porter un regard critique.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Oxytocin;
Neuronal circuits;
Emotions;
Pain

Summary For a long time, oxytocin was closely related to maternal behaviors, mainly childbirth, breastfeeding or mother-child attachment. However, numerous studies show that oxytocin is strongly involved in the control of many other physiological functions, ranging from complex sexual behaviors, that often provides to oxytocin the surname "molecule of love", to the complex regulation of emotions. This relates to emotions of positive valence, initiated by self-confidence or social interactions, as well as emotions of negative valence,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : acharlet@unistra.fr (A. Charlet).

such as fear and, of course, pain. Yet, while the effects of oxytocin are relatively well known, we only begin to understand the cellular circuits underlying oxytocin-induced modulation of emotions. The majority of the studies are conducted on rodents, with major unknowns persisting in humans. Thus, we will discuss in the course of this non-exhaustive review, the oxytocin-related modulation of emotions, trying to shed a critical view on its human functions.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

En 1906, Sir Henry Dales démontre que des extraits de lobes nerveux d'hypophyse induisent des contractions utérines chez des mammifères [1]. Le composé urotonique sera alors isolé et nommé de par son action : ôkus, rapide et tokos, accouchement ; oxytocine. Ce n'est qu'en 1953 que la nature biochimique de l'oxytocine sera décrite par du Vigneaud [2]. Il réussira à déterminer sa courte séquence polypeptidique composée de 9 acides aminés et à la synthétiser sous forme active.

Préalablement au développement de l'implication de l'oxytocine dans les émotions, et a fortiori dans la douleur, il est important de définir le terme « émotion », qui vient du latin emovere, « mouvoir vers l'extérieur ». Sa définition a évolué au cours des siècles. Pour Platon (IV^e siècle av. J.-C.), les émotions sont des perturbatrices de la raison. Kant définit au XVIII^e siècle les émotions comme étant « le sentiment d'un plaisir ou d'un déplaisir actuel qui ne laisse pas le sujet parvenir à la réflexion ». Pour Sartre au XX^e siècle, les émotions sont « un mode d'existence de la conscience ». La définition, certes moins philosophique, choisie par le dictionnaire est « un état affectif intense, caractérisé par une brusque perturbation physique et mentale où sont abolies, en présence de certaines excitations ou représentations très vives, les réactions appropriées d'adaptation à l'événement » (Le petit robert).

C'est finalement dans la version de Damasio, voulant que l'« on peut définir les émotions tout simplement comme une modification transitoire de l'état de l'organisme dont les causes sont spécifiques », que l'on trouvera une définition au plus proche de ce que la science expérimentale peut étudier.

Au-delà, les émotions sont souvent catégorisées selon leur valence. Une émotion est dite à valence positive si elle amène un bénéfice immédiat pour l'individu. À l'inverse, elle est dite à valence négative lorsqu'elle a pour but de faire réagir face à une situation potentiellement dangereuse pour l'individu—la douleur, par exemple.

Dans sa définition, « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes », l'IASP (International Association for the Study of Pain) reconnaît

la douleur comme une expérience subjective complexe, multidimensionnelle et composée à la fois d'éléments sensoriels, cognitifs et affectifs. Il s'agit donc d'une sensation consciente pouvant être reconnue à travers une « plainte douloureuse » chez l'homme, qui sort du contexte strictement anatomo-physiologique. La forte charge émotionnelle impliquée dans la perception de la douleur révèle par ailleurs une grande influence de l'histoire du patient et du contexte général présent. Ainsi, considérant la complexité de la sphère douloureuse, il apparaît important de considérer les vertus analgésiques de l'oxytocine en les intégrant dans la nébuleuse de ses fonctions.

Le système oxytocinergique

Dans le système nerveux central, l'oxytocine est majoritairement synthétisée dans les noyaux paraventriculaires (PVN), accessoires (AN) et supraoptiques (SON) de l'hypothalamus par les neurones dits oxytocinergiques, que l'on peut distinguer en deux grands types : magnocellulaires (magnOT) et parvocellulaires (parvOT). Ces deux types neuronaux se distinguent principalement par leurs localisations, tailles, propriétés électrophysiologiques et sites de projections. En effet, seuls les neurones magnOT envoient une projection axonale sur la posthypophyse afin de sécréter l'oxytocine dans la circulation sanguine. L'oxytocine est alors considérée comme une neurohormone, un peptide synthétisé par des neurones et exerçant sa fonction via la circulation sanguine [3]. En outre, les magnOT envoient des projections axonales à destination de très nombreux noyaux cérébraux [4] (Fig. 1). Les parvOT sont quant à eux localisés exclusivement dans le PVN et projettent uniquement vers d'autres structures du système nerveux central, dont principalement la moelle épinière [3].

Une fois libérée, l'oxytocine se fixe notamment sur son récepteur (OTR). Ce dernier est présent en périphérie et dans le système nerveux central, permettant à l'oxytocine d'exercer nombre de ses fonctions, incluant les plus connues : la régulation des contractions utérines lors de l'accouchement et de l'éjection pulsatile du lait lors de l'allaitement [5]. Dans le système nerveux central, l'OTR est présent dans une grande partie des structures cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle, comme l'amygdale et l'hypothalamus [4] (Fig. 1). Ainsi, l'oxytocine exerce, via son récepteur, des fonctions complexes et

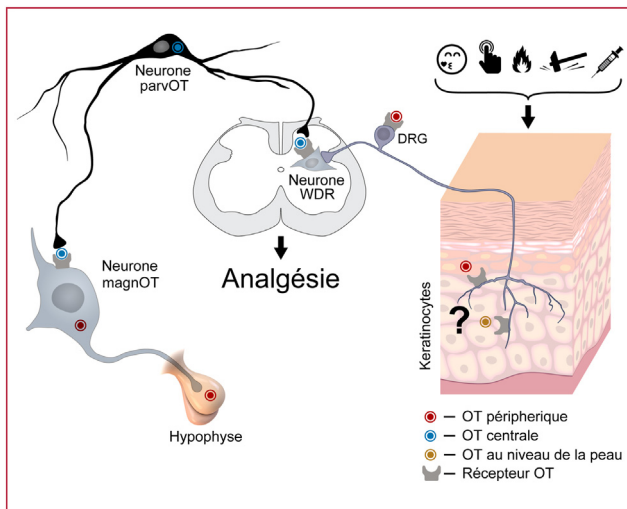


Figure 1. Distribution des projections axonales des neurones ocytocinergiques du PVN vers différentes structures extrahypothalamiques. La visualisation a été effectuée en fluorescence près induction virale de l'expression virale de la protéine Venus spécifiquement dans ces neurones. Modifié de [4].

intimement liées de régulation des fonctions physiologiques et émotionnelles.

Ocytocine, nociception et douleur

En situation physiologique, la douleur résulte de l'activation des neurones nociceptifs induite par des stimulations nociceptives périphériques de type mécanique, thermique ou chimique. Ces stimuli nociceptifs sont détectés en périphérie par les récepteurs spécialisés localisés au niveau des terminaisons nerveuses. L'information nociceptive est alors transmise à travers les axones des neurones des ganglions de la racine dorsale de la moelle épinière (DRG) jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière, avant de remonter jusqu'aux centres supraspinaux. Ces voies ascendantes sont par ailleurs modulées par des voies descendantes issues de plusieurs noyaux cérébraux, dont l'hypothalamus, lieu de synthèse de l'ocytocine. Ainsi, la stimulation électrique du PVN induit une élévation de la concentration d'ocytocine, à la fois sanguine et centrale, et diminue significativement le seuil nociceptif d'animaux neuropathiques [6]. En outre, l'injection intrapéritonéale d'ocytocine entraîne une analgésie, tandis que celle de l'antagoniste de l'OTR semble proalgique [7]. Ces études princeps ont été largement reproduites, permettant de mettre en évidence le caractère analgésique de l'ocytocine, qui n'est aujourd'hui plus à démontrer. Cependant, nous ne savons ni quels circuits neuronaux sous-tendent l'action analgésique de l'ocytocine, ni comment ils sont recrutés.

L'hypothèse d'une modulation par l'ocytocine de l'activité des neurones ocytocinergiques a été émise au début des années 1980 et il a été proposé que des connexions ocytocinergiques intra-hypothalamiques entre différents centres ocytocinergiques en soient à l'origine [8]. Lors d'une importante étude [3], nous avons montré que les neurones parvOT et magnOT communiquent au sein d'un circuit bien défini. Ainsi, nous avons décrit et caractérisé pour la

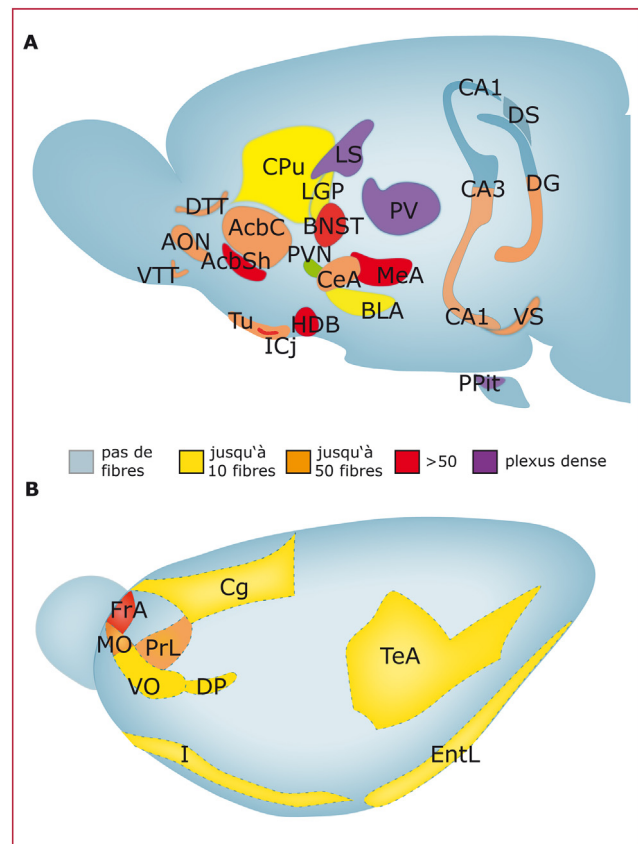


Figure 2. Le schéma décrit un mécanisme possible expliquant l'analgésie ocytocinergique aux niveaux central et périphérique. L'ocytocine agirait selon au moins trois voies : libération centrale afin d'inhiber directement l'activité des neurones WDR ; libération sanguine via l'hypophyse afin d'inhiber les neurones du DRG ; libération par les kératinocytes cutanés afin d'inhiber directement l'excitabilité des fibres des neurones du DRG. Ce mécanisme peut être induit par la stimulation de la peau telle que le contact peau à peau, un toucher doux ou des stimulations nociceptives. WDR : wide dynamic range ; DRG : ganglions de la racine dorsale ; OT : ocytocine. Modifié de [47].

première fois une nouvelle population de seulement 30 neurones parvOT impliquée dans le contrôle émotionnel et particulièrement de la douleur. Localisés dans le PVN et activés lors d'un épisode douloureux, ils coordonnent l'action analgésique de l'ocytocine. Pour ce faire, ils envoient un double axone sur deux cibles complètement distincts : (i) au SON, afin de contrôler l'activité des neurones magnOT et ainsi la sécrétion d'ocytocine dans le sang, conduisant à une analgésie en réduisant la perception sensorielle au niveau périphérique (Fig. 2) ; (ii) aux couches profondes de la moelle épinière, afin de directement inhiber les neurones responsables du codage sensoriel (dit « wide dynamic range », WDR), par un mécanisme original impliquant le recrutement d'une protéine G_i couplée à l'OTR (Fig. 2). Ce circuit spécifique est par ailleurs probablement complémentaire d'une voie descendante différente : d'autres neurones parvOT projettent sur les couches superficielles de la moelle épinière, où l'ocytocine recrute indirectement un réseau inhibiteur d'interneurones GABAergiques [9]. Finalement, l'activité de cette petite population de 30 neurones ocytocinergiques semble suffisante et nécessaire à l'induction

d'une forte analgésie en cas de sensibilisation périphérique inflammatoire. Ce travail décrit pour la première fois la complexité des caractéristiques anatomofonctionnelles d'une population spécifique de neurones ocytocinergiques sélectivement engagée dans le processus de contrôle de la nociception, qu'il faut mettre en parallèle avec les fonctions complexes et nombreuses de ce peptide.

L'ocytocine est à même d'entraîner une analgésie de longue durée, bien supérieure à sa demi-vie [9].

Un mécanisme possible semble être que l'activation de l'OTR au niveau spinal stimule la production de neurostéroïdes neuroactifs, comme l'allopregnanolone, un agoniste des récepteurs GABA_A. L'augmentation locale d'allopregnanolone expliquerait alors la persistance d'une inhibition induite par l'activation tonique des récepteurs GABA spinaux [10]. Ce mécanisme, satisfaisant au niveau de la moelle, n'explique pourtant pas l'effet prolongé de l'ocytocine observé dans d'autres régions.

Malgré notre compréhension croissante des mécanismes spinaux de l'analgésie ocytocinergique, les sites d'actions périphériques de l'ocytocine restaient incertains. En effet, seules de rares publications font état d'une possible expression de l'OTR par les neurones du DRG, principalement dans les corps cellulaires des fibres C non peptidergiques [11], suggérant que l'ocytocine périphérique pénétrerait dans le DRG. Dans de récents travaux [12], il a été proposé un nouveau site d'action physiologiquement pertinent dans la modulation de la nociception par l'ocytocine : les extrémités périphériques cutanées des neurones nociceptifs. Aussi, une injection sous-cutanée d'ocytocine induit une diminution de l'influx nociceptif au niveau des neurones WDR, suffisante pour diminuer le comportement douloureux dans un modèle de douleur tonique [12]. Ces observations ont été faites en parallèle de la détection de l'OTR sur les terminaisons des neurones nociceptifs spécifiques dans les couches superficielles de la peau [12] (Fig. 2). Il est intéressant de noter que les kératinocytes cutanés semblent capables de synthétiser l'ocytocine [13]. Cette observation, conjointe à la détection d'OTR au niveau cutané, pourrait en partie expliquer comment une stimulation légère, caresse, se trouve être analgésique.

Par ailleurs, il faut noter que plusieurs études montrent que l'effet analgésique de l'ocytocine est partiellement dépendant de l'activation du système opioïdier. Ainsi, l'injection d'antagoniste des récepteurs à la morphine diminue l'effet analgésique de l'ocytocine, tandis que celle-ci potentialise et prolonge la durée de l'analgésie induite par la morphine [14]. Le rôle précis, comme les circuits impliqués dans ces interactions restent mal connus, mais potentiellement très intéressants d'un point de vue clinique.

Fort heureusement, l'effet analgésique de l'ocytocine est également retrouvé chez l'homme, validant de facto l'utilisation des modèles animaux comme nécessaires à une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action. Ces validations cliniques ont été effectuées principalement à l'aide d'administration intranasale d'ocytocine [15], mais également intrathécale [16] et intraveineuse [17]. En

parallèle, il est notamment intéressant de noter que les patients souffrant de fibromyalgie possèdent des concentrations anormalement basses d'ocytocine circulante [18], laissant supposer qu'un supplément ocytocinergique pourrait, au moins en partie, les soulager.

Si l'on comprend aujourd'hui bien les bases neuronales sous-jacentes à l'effet analgésique spinal de l'ocytocine, il n'en reste pas moins que la douleur est un phénomène infiniment plus complexe que la seule intégration binaire de la nociception. Aussi, comprendre comment l'organisme – et le clinicien – peut soulager cette douleur nécessite une réflexion plus globale quant à l'action potentiellement complexe des molécules à visée analgésique. Coïncidence : l'ocytocine, si elle possède une action indéniable sur la nociception, est également un important modulateur de fonctions émotionnelles en interaction étroite avec la douleur : anxiété, peur, confiance en soi, interactions sociales et prise alimentaire.

Ocytocine, anxiété et peur

On estime qu'au moins 10 % de la population souffre d'anxiété sociale, caractérisée par un stress intense accompagnée par une timidité extrême. S'il existe des traitements, aucun ne fait l'unanimité de par son efficacité [19]. Par ailleurs, il a été démontré que les douleurs chroniques s'accompagnent souvent de symptômes anxio-dépressifs délétères [20].

De nombreuses études permettent de mettre en évidence l'effet anxiolytique de l'ocytocine. Ainsi, des souris déficientes pour le gène codant pour l'ocytocine sont anormalement anxieuses [21] tandis qu'une injection intracérébroventriculaire d'ocytocine restaure un phénotype normal [22]. Il semblerait que l'effet anxiolytique de l'ocytocine soit dû à sa capacité à inhiber l'axe corticotrope [23]. De plus, une étude récente montre que, non content d'exercer un effet anxiolytique per se, l'ocytocine sert d'effecteur à d'autres molécules et peptides à fort potentiel anxiolytique, tel que le neuropeptide S [24]. Ces résultats obtenus chez les rongeurs ont été confirmés chez l'Homme, puisqu'il semble qu'une administration intranasale d'ocytocine permette de significativement réduire les symptômes de l'anxiété sociale [19]. Ainsi, l'effet anxiolytique de l'ocytocine est bien admis, présentant un bénéfice potentiel non négligeable dans l'hypothèse de son utilisation dans le cadre de douleurs chroniques.

L'anxiété est souvent un corrélat de la peur. Si on s'y intéresse dès la fin du XIX^e siècle, ce n'est que récemment que les circuits neuronaux de la peur ont été identifiés et compris, circuit impliquant l'hypothalamus, zone clef du système ocytocinergique, et l'amygdale, carrefour de l'intégration émotionnelle [25]. Ainsi, on a pu démontrer par optogénétique que la sécrétion endogène d'ocytocine, restreinte au niveau de l'amygdale, est à même de réduire, voire de supprimer, les réactions de peur [4]. Cette démonstration affine et confirme de précédentes observations rapportant un effet similaire de l'injection d'ocytocine exogène, effet bloqué par l'injection de l'antagoniste de l'OTR [26]. Ainsi, on sait aujourd'hui que l'ocytocine injectée au niveau centrale se fixe sur ses récepteurs localisés dans l'amygdale, inhibant les neurones projetant vers les régions

cérébrales impliquées dans la régulation de la réponse comportementale de la peur [4,26]. Il est également intéressant de noter que l'ocytocine ne modifie pas l'apprentissage de la peur, mais en facilite l'effacement [27]. Encore une fois, ces résultats fondamentaux se sont vus confirmés par l'étude clinique, où l'administration intranasale d'ocytocine semble renforcer le phénomène d'oubli [28] via un effet inhibiteur des neurones ocytocinergiques projetant sur l'amygdale [29] et grâce au renforcement des connexions amygdale-cortex préfrontal, important pour la mémoire [30].

L'ensemble de ces résultats permettent d'être optimiste quant à l'utilisation de l'ocytocine dans le traitement des troubles post-traumatiques et des symptômes qui y sont associés, notamment douloureux [31].

Ocytocine, confiance en soi et interactions sociales

Aristote est, au III^e siècle av. J.-C., probablement le premier à définir l'homme comme un « animal social » : l'homme vit en société avec ses partenaires dont chacun est partiellement dépendant les uns des autres. Ils assurent leur reproduction afin d'assurer la survie de l'espèce et le comportement parental afin de protéger, élever et nourrir sa descendance. C'est dans cette complexité du contexte que se construit aussi la représentation sociale et personnelle de la douleur, avec parfois un retentissement délétère au quotidien [31]. Et l'ocytocine ?

Afin d'aller interagir avec les autres, l'homme doit avoir un certain niveau de confiance en lui.

Or, il a été montré qu'administrée par voie intranasale, l'ocytocine entraîne une augmentation de la confiance en soi, en améliorant la façon dont l'individu perçoit les aspects positifs de lui-même, sans modifier sa perception des aspects négatifs [32].

Par ailleurs, l'utilisation judicieuse d'un jeu d'argent basé sur la confiance, dans lequel le joueur décide du montant du prêt qu'il accepte de faire à un partenaire sans certitude de récupérer sa mise, a révélé que l'administration intranasale d'ocytocine augmente significativement le montant confié au partenaire, démontrant une amélioration de la confiance envers les autres [33]. Dépassant le cadre de la confiance en soi, on sait à présent que les patients autistes, présentant entre autres de sévères déficiences de sociabilité, ont une concentration plasmatique d'ocytocine significativement plus faible que celle de patients témoins [34]. Chez ces patients autistes, l'administration intranasale d'ocytocine entraînerait une amélioration du comportement social, et de la prise de décision en société [35]. Venant confirmer ces observations, l'absence d'ocytocine chez des souris transgéniques, dépourvues du gène codant pour l'ocytocine, entraîne des troubles du comportement social, démontrant l'importance de l'ocytocine dans les interactions sociales [36].

Ainsi, les fonctions de l'ocytocine dépassent le cadre analgésique, pour s'étendre aux émotions et

comportements qui sont parfois impactés par l'existence d'une douleur persistante.

Controverses ?

L'implication de l'ocytocine dans la régulation des émotions semble donc aujourd'hui bien avérée. Cependant, l'effet souvent bénéfique associé à l'ocytocine reste encore très controversé, notamment de par la voie d'administration intranasale utilisée dans les études cliniques, qui repose sur l'hypothétique capacité de ce peptide à atteindre le système nerveux central.

En effet, l'ocytocine administrée en périphérie doit quitter la circulation sanguine et passer la barrière hémato-encéphalique (BBB), pourtant quasiment imperméable à l'ocytocine [37]. Ainsi, chez le rongeur, seule 0,002 % de l'ocytocine injectée en périphérie passerait la BBB [38]. D'autre part, chez le chimpanzé, l'administration intranasale d'ocytocine reste sans effet [39], quand, chez le macaque, on observe une augmentation tardive et non significative de la concentration d'ocytocine au niveau du liquide céphalo-rachidien (LCR) après pareille application [40]. Chez l'homme enfin, l'administration intranasale d'une « dose standard » (24 UI ; deux fois les 28 µg moyens correspondant à la quantité moyenne d'ocytocine contenue dans l'hypophyse humaine...) d'ocytocine est suivie d'une rapide augmentation de sa concentration plasmatique, mais très tardive et tout juste significative dans le LCR [41].

Pourtant, ces observations sont à relativiser. En effet, une étude chez le rongeur montre que l'administration intranasale d'ocytocine influence autant sur ses concentrations dans le LCR que dans la circulation sanguine, mettant en évidence un passage vers le système nerveux central, que ce soit via la BBB ou un autre moyen [42]. Ainsi, l'ocytocine administrée par voie intranasale serait à même d'atteindre le système nerveux central via les nerfs olfactifs et trijumeaux reliant la fosse nasale aux bulbes olfactifs, évitant ainsi la BBB [43]. De plus, une étude propose qu'un peptide très proche de l'ocytocine, la vasopressine, puisse être soit internalisée par les neurones olfactifs, permettant son passage dans le système nerveux central, soit passivement transportée au travers de l'épithélium olfactif pour diffuser directement dans l'espace sous-arachnoïdien [44].

Simplifiant encore l'équation, une étude récente tend à montrer l'extrême variabilité existant entre différentes méthodes de dosage de l'ocytocine, fragilisant l'intégralité des conclusions basées sur les dosages dans le LCR et plasmatiques [45]. La controverse quant au mode d'administration de l'ocytocine, et à sa mesure, reste donc à ce jour réelle.

Enfin, on sait aujourd'hui qu'il existe de fortes différences de sexe-spécifiques dans les processus de mémorisation et de régulation des émotions, y compris la douleur [46]. Pourtant, la majorité des recherches sont encore menées uniquement chez les mâles, imposant une modération et une prudence nécessaires quant aux possibles sur- ou més- interprétations des résultats obtenus. Les pratiques changent, et les comités d'éthique, comme les financeurs, au moins en Europe, engagent à présent de plus en plus à tenir compte des différences sexe-spécifiques.

Conclusion

Depuis 1847, l'académie de médecine et l'académie des sciences autorise, puis recommande l'emploi de l'anesthésie, engageant les réflexions autour de la douleur du patient, faisant peu à peu de son soulagement un droit au milieu du XX^e siècle. La prise en compte de la douleur comme pathologie propre se fait de plus en plus présente, avec le développement soutenu et encouragé des établissements et formations spécialisés dans le traitement et la prise en charge multifactorielle de la douleur. Pourtant, on assiste depuis longtemps à un échec quasi systématique dans le développement de nouvelles molécules purement antalgiques. En analysant les données rassemblées autour de l'ocytocine, il est tentant d'imaginer des traitements plus globaux, ne se focalisant plus uniquement sur la douleur, mais généralement sur le bien-être du patient. L'ocytocine tempère la douleur, réduit l'anxiété et chasse les peurs. Elle nous pousse vers les autres et vers une alimentation saine... Autant de critères répondant à la définition de l'amélioration du confort, que recherche le clinicien pour son patient ?

Remerciements

Les recherches menées par les auteurs sont soutenues par les financements ANR-DFG GR 3619/701, FP7 Career Integration 334455, université de Strasbourg institut d'études avancées (USIAS) 2014-17, Fondation Fyssen 2015, NARSAD Young Investigator 24821, ainsi que par le CNRS et l'université de Strasbourg.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Dale HH. The action of extracts of pituitary body. *Biochem J* 1906;4:427–47.
- [2] Du Vigneaud V, Ressler C, Trippett S. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J Biol Chem* 1953;205:949–57.
- [3] Eliava M, Melchior M, Knobloch-Bollmann HS, Wahis J, da Silva Gouveia M, Tang Y, et al. A new population of parvocellular oxytocin neurons controlling magnocellular neuron activity and inflammatory pain processing. *Neuron* 2016;89:1291–304.
- [4] Knobloch H, Charlet A, Hoffmann L, Eliava M, Khrulev S, Cetin A, et al. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron* 2012;73:553–66.
- [5] Russell JA, Leng G, Douglas AJ. The magnocellular oxytocin system, the fount of maternity: adaptation in pregnancy. *Front Neuroendocrinol* 2003;24:27–61.
- [6] Martínez-Lorenzana G, Guadalupe, Espinosa-López L, Carranza M, Aramburo C, Paz-Tres C, et al. PVN electrical stimulation prolongs withdrawal latencies and releases oxytocin in cerebrospinal fluid, plasma, and spinal cord tissue in intact and neuropathic rats. *Pain* 2008;140:265–73.
- [7] Uvnäs-Moberg K, Bruzelius G, Alster P, Bileviciute I, Lundberg T. Oxytocin increases and a specific oxytocin antagonist decreases pain threshold in male rats. *Acta Physiol Scand* 1992;144:487–8.
- [8] Freund-Mercier MJ, Richard P. Electrophysiological evidence for facilitatory control of oxytocin neurones by oxytocin during suckling in the rat. *J Physiol* 1984;352:447–66.
- [9] Poisbeau P, Grinevich V, Charlet A. Oxytocin signaling in pain: cellular, circuit, system, and behavioral levels. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;35:193–211.
- [10] Juif PE, Breton JD, Rajalu M, Charlet A, Goumon Y, Poisbeau P. Long-lasting spinal oxytocin analgesia is ensured by the stimulation of allopregnanolone synthesis which potentiates GABA(A) receptor-mediated synaptic inhibition. *J Neurosci* 2013;33:16617–26.
- [11] Moreno-López Y, Martínez-Lorenzana G, Condés-Lara M, Rojas-Piloni G. Identification of oxytocin receptor in the dorsal horn and nociceptive dorsal root ganglion neurons. *Neuropeptides* 2013;47:117–23.
- [12] Gonzalez-Hernandez A, Manzano-Garcia A, Martinez-Lorenzana G, Tello-Garcia IA, Carranza M, Aramburo C, et al. Peripheral oxytocin receptors inhibit the nociceptive input signal to spinal dorsal horn wide dynamic range neurons. *Pain* 2017;140:265–73.
- [13] Denda S, Takei K, Kumamoto J, Goto M, Tsutsumi M, Denda M. Oxytocin is expressed in epidermal keratinocytes and released upon stimulation with adenosine 5'-[g-thio]triphosphate in vitro. *Exp Dermatol* 2012;7:535–7.
- [14] Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Influence of oxytocin on nociception and morphine antinociception. *Neuropeptides* 1993;24:125–9.
- [15] Paloyelis Y, Krahé C, Maltezos S, Williams SC, Howard MA, Fotopoulou A. The analgesic effect of oxytocin in humans: a double-blind, placebo-controlled cross-over study using laser-evoked potentials. *J Neuroendocrinol* 2016;28, <http://dx.doi.org/10.1111/jne.12347>.
- [16] Yang J. Intrathecal administration of oxytocin induces analgesia in low back pain involving the endogenous opiate peptide system. *Spine* 1994;19:867–71.
- [17] Louvel D, Delvaux M, Felez A, Fioramonti J, Bueno L, Lazorthes Y, et al. Oxytocin increases thresholds of colonic visceral perception in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 1996;39:741–7.
- [18] Anderberg UM, Uvnäs-Moberg K. Plasma oxytocin levels in female fibromyalgia syndrome patients. *Z Rheumatol* 2000;59:373–9.
- [19] Jones C, Barrera I, Brothers S, Ring R, Wahlestedt C. Oxytocin and social functioning. *Dialogues Clin Neurosci* 2017;119:193–201.
- [20] Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry* 2004;60:39–47.
- [21] Amico JA, Mantella RC, Vollmer RR, Li X. Anxiety and stress responses in female oxytocin deficient mice. *J Neuroendocrinol* 2004;6:319–24.
- [22] Mantella RC, Vollmer RR, Li X, Amico JA. Female oxytocin-deficient mice display enhanced anxiety-related behavior. *Endocrinology* 2003;144:2291–6.
- [23] Neumann ID. Involvement of the brain oxytocin system in stress coping: interactions with the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Prog Brain Res* 2002;139:147–62.
- [24] Grund T, Goyon S, Li Y, Eliava M, Liu H, Charlet A, et al. activates paraventricular oxytocin neurons to induce anxiolysis. *J Neurosci* 2017;37:12214–25.
- [25] Tovote P, Fadok JP, Lüthi A. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:317–31.
- [26] Viviani D, Charlet A, Van den Burg E, Robinet C, Hurni N, Abatis M, et al. Oxytocin selectively gates fear responses

- through distinct outputs from the central amygdala. *Science* 2011;333:104–7.
- [27] Toth I, Dietz M, Peterlik D, Huber SE, Fendt M, Neumann ID, et al. Pharmacological interference with metabotropic glutamate receptor subtype 7 but not subtype 5 differentially affects within- and between-session extinction of Pavlovian conditioned fear. *Neuropharmacology* 2012;62: 1619–26.
- [28] Acheson D, Feifel D, de Wilde S, McKinney R, Lohr J, Risbrough V. The effect of intranasal oxytocin treatment on conditioned fear extinction and recall in a healthy human sample. *Psychopharmacology* 2013;229:199–208.
- [29] Milad MR, Quirk GJ. Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annu Rev Psychol* 2012;63:129–51.
- [30] Sripada CS, Phan KL, Labuschagne I, Welsh R, Nathan PJ, Wood AG. Oxytocin enhances resting-state connectivity between amygdala and medial frontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;30:1–6.
- [31] Le Breton D. *Anthropologie de la douleur*. In: *Sciences Humaines (Réédition de 1995, revue et complétée)*. Paris: Métaillé, coll; 2006.
- [32] Cardoso C, Ellenbogen MA, Linnen AM. Acute intranasal oxytocin improves positive self-perceptions of personality. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;220:741–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-011-2527-6> [Epub 2011 Oct 20].
- [33] Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005;435:673–6.
- [34] Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 1998;43:270–7.
- [35] Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *PNAS* 2010;107:4389–94.
- [36] Ferguson JN, Young LJ, Hearn EF, Matzuk MM, Insel TR, Winslow JT. Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nat Genet* 2000;25:284–8.
- [37] Ermisch A, Barth T, Rühle HJ, Skopková J, Hrbas P, Landgraf R. On the blood-brain barrier to peptides: accumulation of labeled vasopressin, DesGlyNH₂-vasopressin and oxytocin by brain regions. *Endocrinol exp* 1985;19:29–37.
- [38] Mens W, Witter A, Van Wimersma Greidanus T. Penetration of neurohypophyseal hormones from plasma into cerebrospinal fluid (CSF): half-times of disappearance of these neuropeptides from CSF. *Brain Res* 1983;262:143–9.
- [39] Proctor D, Calcutt S, Burke K, deWaal F. Intranasal oxytocin failed to affect chimpanzee (pan troglodytes) social behavior. *Anim Behav Cogn* 2016;3:150–8.
- [40] Dal Monte O, Noble PL, Turchi J, Cummins A, Aeverbeck BB. CSF and blood oxytocin concentration changes following intranasal delivery in macaque. *PloS One* 2014;9:e103677.
- [41] Striepens N, Kendrick KM, Hanking V, Landgraf R, Wullner U, Maier W, et al. Elevated cerebrospinal fluid and blood concentrations of oxytocin following its intranasal administration in humans. *Sci Rep* 2013;3:3440.
- [42] Neumann ID, Malouby R, Beiderbeck D, Lukas M, Landgraf R. Increased brain and plasma oxytocin after nasal and peripheral administration in rats and mice. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:1985–93.
- [43] Dhuria SV, Hanson LR, Frey WH. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. *J Pharm Sci* 2010;99:1654–73.
- [44] Born J, Lange T, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Fehm HL. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci* 2002;5:514–6.
- [45] Lefevre A, Mottolèse R, Dirheimer M, Mottolèse C, Duhamel JR, Sirigu A. A comparison of methods to measure central and peripheral oxytocin concentrations in human and non-human primates. *Sci Rep* 2017;7:17222.
- [46] Domes G, Schulze L, Bottger M, Grossmann A, Hauenstein K, Wirtz PH, et al. The neural correlates of sex differences in emotional reactivity and emotion regulation. *Hum Brain Mapp* 2010;31:758–69.
- [47] Grinevich V, Charlet A. Oxytocin: pain relief in skin. *Pain* 2017;158(11):2061–3 [Review].